

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1915-1916. — N° 38

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ÉOSINOPHILIE PLEURALE

PLEURÉSIES PARANÉOPLASIQUES A ÉOSINOPHILES

THÈSE

PRÉSENTER

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 29 Mai 1916

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph MYNARD

Né le 3 mars 1890, à Beaune (Côte-d'Or),

Élève à l'École du service de santé militaire.

Aide-major de 2^e classe au 43^e régiment d'infanterie.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Mai 1916

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ÉOSINOPHILIE PLEURALE

PLEURESIES PARANÉOPLASIQUES A ÉOSINOPHILES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1915-1916. — N° 38

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ÉOSINOPHILIE PLEURALE

PLEURÉSIES PARANÉOPLASIQUES A ÉOSINOPHILES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 29 Mai 1916

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph MYNARD

Né le 3 mars 1890, à Beaune (Côte-d'Or),

Élève à l'École du service de santé militaire.

Aide-major de 2^e classe au 43^e régiment d'infanterie.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Mai 1916



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LÉPINE, PIERRET,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales.	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BÉRARD
Clinique des maladies nerveuses et mentales	FABRE
Clinique des maladies des enfarts	ROLLET
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS
Physique médicale	LÉPINE (J.)
Chimie biologique.	WEILL
Chimie organique et Toxicologie	POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ
Anatomie	MOREL
Anatomie générale et Histologie	MOREAU
Physiologie.	GUIART
Pathologie interne.	TESTUT
Pathologie et Thérapeutiques générales	RENAUT
Anatomie pathologique.	MORAT
Médecine opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée	LESIEUR
Médecine légale.	PAVIOT
Hygiène :	POLLOSSON (M.)
Thérapeutique	COURMONT (P.)
Pharmacologie	ETIENNE MARTIN
	COURMONT (J.)
	PIC
	FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaires	MM. DOYON
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS
Pathologie externe.	VALLAS
Maladies des voies urinales	ROCHET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL.	agrégé
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND.	—
Accouchements	COMMANDEUR.	—
Embryologie	LATARJET.	—
Anatomie topographique	PATEL.	—
Botanique	BRETIN.	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD.	—
Clinique infantile	MOURIQUAND.	—
Déontologie et médecine professionnelle	X.	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	LATARJET	MOURIQUAND	FROMENT
COMMANDEUR	BEETIN	ARLOING (F.)	THEVENOT (Lucien)
NEVEU-LEMAIRE	LERICHE	GUILLEMARD	PIÉRY
LAROYENNE	THEVENOT (Léon)	POLICARD	COTTE
VORON	TAVERNIER	GARIN	DUROUX
NOGIER	CADE	SAVY	

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. DOYON, Président; WEILL, Assesseur;
MM. COLLET, Professeur, et DEVIC, Agrégé.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

AVANT-PROPOS

S'il suffisait, comme le disait DIEULAFOY dans ses Cliniques, d'un trait de plume pour nous acquitter de toutes nos dettes de reconnaissance, nous aurions bien vite fait de remercier ceux qui ont travaillé pour nous, qui nous ont donné le plus clair de leur temps et qui nous ont facilité par leurs efforts notre travail même. Il est de notre devoir et ce sera pour nous en même temps qu'un agréable devoir, le but de nos études, de leur montrer, quand nous serons livré à nous-même, que leur effort n'a pas été vain et que nous avons tâché, dans la mesure de nos moyens, de faire fructifier le bagage scientifique dont ils nous ont fait dépositaire et que nous devons nous-même transmettre à leurs enfants, comme il est dit dans le serment.

Mais, arrivé à cette étape de nos études médicales, il est doux pour nous de jeter, dès maintenant, un regard en arrière et de nous rappeler au souvenir de ceux qui nous sont le plus chers et qui nous ont rendu

si agréables nos études à l'Ecole de Médecine de l'Université de Lyon.

Et d'abord, nous penserons à notre premier maître, M. le professeur Maurice DOYON, dont nous avons toujours apprécié toute la délicatesse des sentiments, les qualités du cœur. Il nous a toujours accueilli avec la plus grande bienveillance, la plus amicale bonté, et en nous faisant le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, il nous montre une fois de plus son affectueux intérêt.

M. le Dr FAVRE nous a facilité, avec autant de bienveillance que de dévouement, nos débuts dans la technique histologique. Nous lui sommes infiniment reconnaissant de toutes ses bontés, continuant de nous donner dans les moments les plus difficiles les plus sûrs conseils pour ce travail qu'il nous a inspiré. Nous sommes heureux de dédier cette thèse à celui qui fut pour nous plus qu'un maître distingué, car nous nous sommes habitué depuis longtemps à le considérer comme un ami.

Remercions également M. le professeur LESIEUR, que nous regrettons de ne pas compter parmi nos juges et qui nous a fourni de précieuses observations et références pour l'élaboration de ce travail; M. le Dr MOLLARD et M. le professeur agrégé BAUR, qui fut pour nous un maître dévoué à l'Ecole du Service de Santé militaire.

Puis M. le professeur Paul COURMONT, auquel nous sommes redevable de nos premières notions de tech-

nique bactériologique, et qui, non content de nous admettre dans son laboratoire, n'a ménagé pour nous ni son temps ni ses conseils.

Nous avons été très touché des marques de sympathie que M. le professeur agrégé Maurice NEVEU-LEMAIRE n'a cessé de nous témoigner. Nous le prions d'agréer nos respectueux remerciements et l'assurance de notre profond attachement.

A NOS AMIS TUÉS FACE A L'ENNEMI

AU LIEUTENANT-COLONEL LAPOINTE

Chevalier de la Légion d'Honneur,
Commandant le 43^e régiment d'infanterie.

AU MÉDECIN-MAJOR DE 1^{re} CLASSE H. SPINDLER

Chevalier de la Légion d'honneur.
Médecin chef de service au 43^e régiment d'infanterie.

Il n'a cessé de nous donner les conseils les plus précieux et nous a donné toutes les facilités nécessaires pour mener à bien ce travail. Nous le prions de recevoir nos respectueux remerciements.

AU COMMANDANT BRIDE

Chevalier de la Légion d'Honneur,
Chef de bataillon au 43^e régiment d'infanterie.

Nous le remercions de toutes les bontés qu'il a toujours eues pour nous. Qu'il reçoive ici l'hommage de notre profonde reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ÉOSINOPHILIE PLEURALE

PLEURÉSIES PARANÉOPLASIQUES A ÉOSINOPHILES

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION SUR L'ÉOSINOPHILE EN GÉNÉRAL

L'éosinophile ou oxyphile est défini par les granulations de son cytoplasme et les réactions colorantes de ces granulations. Ehrlich a distingué parmi les leucocytes granuleux :

Le polynucléaire neutrophile, à granulations ϵ , qui ne se colore d'une façon élective ni par les solutions acides, ni par les solutions basiques, mais par les solutions neutres.

Les mastzellen, à granulations δ , polynucléaires, dont les granulations se colorent d'une façon élective par les bases.

L'éosinophile, à granulations α , polynucléaire, dont les granulations se colorent d'une façon élective par les solutions acides, en particulier par l'éosine.

Les réactions de ces colorants au papier de tournesol ne sont pas en rapport avec les dénominations de couleurs acides ou basiques. On dit, par exemple, que l'éosine est une couleur acide, parce qu'elle est assimilée à un sel, l'éosinate de soude, substance où le radical colorant occupe la position acide. Au contraire, le bleu de méthylène est une couleur basique, parce que c'est du chlorure de tétraméthylthionine et que la substance colorante occupe la position base.

Nous n'entrerons pas, maintenant, dans une discussion technique au sujet de la spécificité de cette granulation. Nous ne la considérons pas comme faisant partie constituante du protoplasma, en ce sens que les éosinophiles, suivant la loi générale de Ranvier et Renaut sont des glandes unicellulaires mobiles, comme tous les leucocytes, et que les grains acidophiles sont des élaborations intracellulaires.

Le rôle du leucocyte éosinophile est encore assez obscur, aussi bien dans le sang que dans les tissus.

Pouchet, Hayem, et surtout Donain et Klein, les considèrent comme les régénérateurs du sang. Sans aller jusque-là, nous devons admettre, dans certains cas, que l'oxyphilie n'est pas un phénomène pathologique. Dans certains hémithorax traumatiques, l'éosinophilie pourrait très bien s'expliquer par la phagocytose des produits de destruction des hématies. Elle serait la conséquence d'une fonction purement physiologique des leucocytes. Hardy et Lem Boon Keng ont remarqué que sur du sang de grenouille curarisé, les globules blancs absorbent les rouges et que ceux-ci se colorent par l'éosine. Ce phénomène, très rare dans le

sang circulant, prendrait d'autant plus d'importance dans ces hémothorax, que la cytolysé des hématies est plus considérable.

Leuret et Gauvenet, Lesieur et Crémieu, se fondant sur des cas d'éosinophilie considérable observée dans des hémothorax, admettent ce processus de formation des éosinophiles, aux dépens des produits de résorption des hématies.

A un point de vue plus général, la granulation éosinophile sert peut-être à la nutrition cellulaire. Ce fut l'avis d'Ehrlich, Renaut.

Actuellement, les recherches contemporaines tendent à mettre en évidence son rôle d'antidote contre certains agents nocifs.

Suivant Audibert, l'éosinophile est un antidote de toute substance anormale capable de faire varier à un moment donné le chimisme sanguin. C'est une cellule qui est capable de contre-balancer l'influence de substances dont la virulence et l'intensité sont très atténuées.

De là cette importance des éosinophiles dans les néoplasmes et le parasitisme, la tuberculose, l'asthme.

Lorsque l'action des poisons, par suite d'une infection intercurrente, greffée sur le premier processus s'est trop accrue, les éosinophiles disparaissent et laissent le champ libre à d'autres agents de défense plus actifs, les polynucléaires neutrophiles. A une période avancée des néoplasies, la neutrophilie augmente et l'agonie se caractérise par l'absence des éosinophiles.

Nous devons ajouter à ces propriétés spéciales de

l'éosinophile les propriétés générales des leucocytes, bien que certaines d'entre elles aient été contestées.

Au point de vue de la coloration, M. le Dr Favre a pu obtenir des colorations électives très nettes des cellules éosinophiles dans les tissus et le sang par des procédés que nous ferons ultérieurement connaître.

CHAPITRE II

INTRODUCTION SUR L'ÉOSINOPHILIE PLEURALE EN GÉNÉRAL

La présence de cellules éosinophiles dans les exsudats pleuraux constitue un type pathologique qui fut constaté pour la première fois par Auché et Carrière en 1896. Depuis cette époque, Widal et Ravaut ont créé la méthode du cyto-diagnostic, et ces auteurs ont pu mettre en lumière de nombreux types d'épanchements pleuraux, suivant la nature des cellules que le microscope révélait. Ils ont ainsi créé certains groupements types correspondant à une étiologie relativement bien déterminée. Le type pathologique éosinophilie pleurale n'entre dans aucun de ces groupements, et la signification en est encore actuellement assez obscure. De nombreux travaux ont paru sur cette question, et, parmi les plus importants, nous devons signaler ceux de Barjon et Cade, Burnet, Paul Courmont et Lesieur, Mosny et ses élèves, en France ; ceux d'Ehrlich, Bibergeil, Vargas-Suarez et Max Flöter, à l'étranger.

L'éosinophilie pleurale est encore maintenant une rareté. C'est à peine si nous en avons trouvé soixante

observations dans toute la littérature médicale. Burnet, qui a fait une thèse à ce sujet, avait réuni 18 cas. Depuis, les observateurs se sont surtout ingéniés à trouver des cas types d'où ils pouvaient tirer des enseignements, soit au sujet de l'hématopoïèse, soit, en fin de compte, au sujet du diagnostic et du pronostic. Aussi chaque observation présentée est précieuse et donne lieu à de longs commentaires, à de nombreuses recherches expérimentales.

Voici une liste de ces observations :

1896, Auché et Carrière	3	observations
1899, Klein	1	—
1900, Sicard et Monod	1	—
1901, Widai et Ravaut	4	—
1902, Le Monnier	1	—
1902, Sacquepée	1	—
1903, Barjon et Cade	5	—
1904, Burnet	9	—
1906, Widai et Faure-Beaulieu	1	—
1906, Erben	1	—
1907, Nordmann et Billet	1	—
1907, Malloizel	11	—
1908, Max Flöter	1	—
1909, Dufour	2	—
1909, Turettini	1	—
1909, Leuret et Gauvenet	1	—
1909, Achard et Ramond	1	—
1909, Rist et Kindberg	2	—
1912, Mosny, Dumont et Saint-Girons	3	—
1913, Mosny et Portocalis	3	—
1913, Baur, Levy, Petzetatis	1	—
1914, Barjon, Langeron et Garnier	1	—

Nous ajouterons 2 cas nouveaux, dus à l'obligeance, l'un, de M. le Dr Favre ; l'autre, de M. le pro-

fesseur Lesieur. Qu'il nous soit permis de leur exprimer ici toute notre gratitude.

Il s'agissait dans les deux cas, d'un épanchement qui, à une première ponction, n'avait révélé aucune particularité cytologique. L'examen sur lames du culot de centrifugation avait montré des placards endothéliaux, quelques lymphocytes et quelques polynucléaires, quand, quelques mois après, une nouvelle ponction fut faite, qui, cette fois, donna des indications de premier ordre au sujet du diagnostic.

En plus d'une éosinophilie considérable, l'examen microscopique révélait la présence de grandes cellules plurinuclées, vacuolaires, et de forme tout à fait irrégulière ; en un mot, des cellules cancéreuses. Les signes d'épanchement pleural avaient précédé les signes de localisation du néoplasme, qui ne firent leur apparition que plus tard.

En présence de cette cytologie, il était logique de conclure à l'envahissement de la plèvre et du poumon par des métastases néoplasiques.

Or, il n'en était rien et les autopsies montrèrent qu'il s'agissait d'un néoplasme du tube digestif. Il n'y avait aucune localisation pleurale ou pulmonaire.

Devic et Chatin avaient déjà signalé un cas analogue, dans un article intitulé : De la forme pleurale du cancer de l'estomac. Puis Cade signale, à propos d'un cas de péritonite cancéreuse d'origine ovarienne probable, un épanchement pleural, où il n'y avait pas envahissement de la plèvre et du poumon. Nous devons surtout à Dufour d'avoir fait cette remarque que, dans de tels épanchements, nous trouvons des cellules can-

céreuses en tout semblables à celles que nous trouvons dans les cas d'épanchements néoplasiques vrais, par localisation néoplasique dans la plèvre et le poumon.

Donc, quand nous passerons en revue les causes qui paraissent capables de produire une pleurésie à éosinophiles, nous aurons soin de distinguer, à propos des néoplasmes, entre les pleurésies néoplasiques vraies, par greffes, les pleurésies paranéoplasiques (Dufour, Favre) sans aucune métastase pleurale ou pulmonaire.

Nous avons vu l'importance diagnostique et pronostique de cette deuxième catégorie. Leur longue évolution, leur issue fatale, contrairement à l'opinion accréditée que la présence de l'éosinophile dans un épanchement est la signature cytologique d'un bon pronostic, leur pathogénie toute spéciale et encore assez obscure, méritent que nous leur réservions une place à part.

Nous étudierons donc d'abord les pleurésies à éosinophiles en général, leur définition, leur description, leur pathogénie, leur étiologie.

Puis nous étudierons les pleurésies néoplasiques vraies par greffes, qui entraînent très rarement de l'éosinophilie.

Enfin, nous étudierons les pleurésies paranéoplasiques : la définition, les observations, la cytologie, la nature, ou plutôt ce que nous en savons.

CHAPITRE III

LES PLEURÉSIES A ÉOSINOPHILES EN GÉNÉRAL

Définition. — Les recherches de Sabrazes et Muratet, Nobécourt et Bigard, Stäubli, nous ont appris que les séreuses en général et la plèvre en particulier, ne contiennent pas normalement de leucocytes éosinophiles, ou tout au moins en contiennent rarement et peu. Nous pourrions, par exemple, dire qu'avec 3 éosinophiles pour 100 globules blancs, il y a éosinophilie.

D'après Barjon et Cade, il y a lieu de distinguer entre l'éosinophilie relative et l'éosinophilie vraie. Le chiffre de 10 pour 100 doit être considéré comme un minimum au dessous duquel il n'est plus permis de parler d'éosinophilie à propos d'un exsudat pleurétique.

Aspect de l'épanchement. — Cade, Burnet, faisaient remarquer que les épanchements éosinophiliques étaient souvent hémorragiques. Sur les 18 observations recueillies par ce dernier auteur, 11 épanchements étaient histologiquement hémorragiques, suivant la formule de Dieulafoy, c'est-à-dire

renfermaient au moins 4.000 globules rouges par millimètre cube de liquide.

Nous notons encore des épanchements hémorragiques dans les pleurésies traumatiques et rhumatismales (Rist et Kindberg, Lesieur et Crémieu) ou ayant évolué chez des cardio-rénaux (Rist et Kindberg).

Dans l'observation de Max Flöter, il s'agit d'un liquide « trouble, peu abondant, séro-sanguinolent » ; dans un cas de Malloizel, il s'agissait d'une pneumococcie à foyers successifs au cours de laquelle évolua à un moment donné « un liquide d'aspect purulent ». Barjon et Cade retirent un liquide un peu louche au cours d'une pleurésie *a frigore* de la base droite. Dans les autres cas, il s'agissait de liquides séro-fibrineux et citrins.

Nous avons trouvé, en résumé, sur 58 observations :

22 cas de liquide clair (séro-fibrineux et citrin) ;

16 cas de liquide hémorragique.

Il n'y a pas de rapport entre l'aspect de l'épanchement et la quantité d'éosinophiles observée.

Epanchements puriformes aseptiques à éosinophiles. — Parmi les épanchements dont nous venons de parler, il en est dont le liquide recueilli par ponction a l'aspect d'un liquide purulent ; mais il ne s'agit pas toujours d'infection. Admettons qu'il en soit ainsi dans la majorité des cas. Il est arrivé cependant, et les observations ne sont pas très rares, que les cultures du liquide restent stériles, l'inoculation au cobaye négative (en ce qui concerne l'infection, car ce liquide s'est montré

souvent toxique). Il sera donc toujours nécessaire de faire l'examen microscopique du liquide épanché, l'ensemencement et l'inoculation, pour vérifier si ce liquide est bien septique. Nous ne devons pratiquer l'empyème que connaissant les résultats des recherches bactériologiques.

Sicard et Monod signalent, en 1900, à la Société médicale des Hôpitaux, un épanchement lactescent aseptique à éosinophiles.

Malloizel, dans sa thèse, signale un cas où le liquide recueilli par ponction a un aspect purulent, mais « ne cultive pas et ne tue pas la souris ».

Dans l'observation de Max Flöter, il est question également d'un épanchement pleural à liquide trouble séro-sanguinolent dont l'inoculation est négative.

Mosny, Dumont et Saint-Girons, puis Mosny et Portocalis, signalent deux cas semblables.

Baur, Lévy, Petzetakis, publient une observation typique dans les *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique* (1913). Les examens cyto-logiques poursuivis plus d'un mois parallèlement sur le liquide pleural et sur le sang mirent en évidence, dans le liquide pleural, une éosinophilie progressivement décroissante et qui d'emblée fut égale à 96 pour 100, en même temps qu'une lymphocytose progressivement croissante de 2 à 8 pour 100. Au point de vue bactériologique, il ne fut possible, à aucun moment, de colorer des microbes sur lames. Les ensemencements sur différents milieux restèrent constamment négatifs.

Notons aussi que le liquide s'est montré très toxique pour le cobaye.

La pathogénie de ces épanchements reste encore à fixer. L'interprétation proposée par Widal et Gougerot est insuffisante à expliquer pourquoi « la fluxion blanche collectée dans la plèvre » fut une fluxion éosinophilique. Peut-être certaines toxines interviennent-elles dans ce processus qui exercent à l'égard des globules blancs acidophiles une action chimiotaxique positive.

Inoculation. — Il est regrettable que l'inoculation du liquide pleural n'ait pas été pratiquée d'une façon systématique; les résultats sont divergents suivant les auteurs.

« L'inoculation du liquide pleural dans le péritoine de cobayes a été faite dans 14 cas sur 18; 2 fois seulement les cobayes sont devenus tuberculeux... Généralement, le liquide de ces épanchements est très toxique pour le cobaye. » (Burnet.)

Widal et Faure-Beaulieu; Baur et Lévy, ont observé également cette grande toxicité du liquide pleural.

Achard et Ramond inoculent un cobaye qui meurt en quinze jours.

Burnet insiste sur ce fait et le rattache à cette observation générale de Widal et Ravaut, que les liquides pleuraux séro-fibrineux tuent les animaux avant de pouvoir fournir le diagnostic bactériologique qu'on leur demande.

Au contraire, Barjon et Cade, dans leur cinq observations, n'ont jamais constaté cette toxicité; de même Malloizel, Max Flöter, ne signalent pas que ce liquide pleural soit toxique.

Mosny, Dumont et Saint-Girons donnent :

Observation I, une souris inoculée sans résultat ;

Observation II, pas d'inoculation ;

Observation III, inoculation négative.

Dans notre cas (VI), le liquide pleural fut inoculé à fortes doses à un cobaye qui supporta cette injection sans aucun trouble.

Cytologie. — 1° La cytologie est complexe dans l'ensemble, et éminemment variable dans chaque cas d'un jour à l'autre. La quantité des cellules éosinophiles observées est très différente suivant les cas. Il en est de même en ce qui concerne l'aspect morphologique. Dans tel cas, il s'agit d'une éosinophilie égale à 10 pour 100. Dans tel autre, l'épanchement est presque uniquement formé par des éosinophiles dans la proportion de 94 ou 95 pour 100 (Mosny et Portocalis; Baur, Lévy). Dans ce dernier cas, nous notons :

Le 3 juin, polynucléaires éosinophiles 60 pour 100 ;

Le 11 juin, polynucléaires éosinophiles 5 pour 100.

Nous avons pu constater de nombreuses formes d'éosinophiles : des formes mononucléées, à noyau bilobé, polynucléées, des formes régressives. Les noyaux se colorent d'une façon plus ou moins élective ; certains sont en pycnose ; dans le cytoplasme, les granulations acidophiles sont plus ou moins abondantes, plus ou moins nettes et grosses : à côté des cellules éosinophiles parfaitement bien différenciées et disposées avec une telle régularité qu'elles donnent l'impression du panier de cerises classique, il en est d'autres où ces granulations tranchent un peu moins bien sur le fond

parfaitement incolore du cytoplasme; d'autres encore où la mince membrane cytoplasmique semble avoir éclaté, essaimé au dehors le trop plein de ses granulations (Bonne). Naturellement, ces différentes formes ne se trouvent pas ensemble le même jour sur quelques préparations différentes. Ces changements ne s'en font pas moins très rapidement, « à vue », pourrait-on presque dire, et reflètent peut-être, comme nous le verrons plus loin, la fragilité des causes qui régissent l'apparition de ces cellules.

A côté de ces éléments, nous trouvons dans des proportions diverses des cellules endothéliales, des mononucléaires, des polynucléaires neutrophiles et basophiles, des lymphocytes.

2° L'évolution de la formule cytologique n'a pu encore être fixée, car les ponctions pleurales n'ont été faites qu'une ou plusieurs fois et rarement d'une façon méthodique. Burnet, se basant sur les cas où cette ponction fut répétée à de nombreuses reprises, en arrivait à cette règle générale que les lymphocytes et les éosinophiles varient, quant au nombre, en sens inverse, dans le cours de l'épanchement. Les observations ultérieures ont confirmé cette règle du balancement lymphocytaire. L'attention de certains auteurs, en particulier de Mosny et de ses élèves, a été attirée sur la fréquente coexistence d'une éosinophilie et d'une basophilie pleurale avec variation en sens inverse du nombre de ces éléments. Ces observations présentent un grand intérêt et nous verrons plus loin l'interprétation qui en a été donnée au sujet de l'origine des éosinophiles.

Comparaison entre l'éosinophilie du liquide pleural, du sang et des crachats. — « L'abondance des cellules éosinophiles dans l'épanchement peut coïncider avec une augmentation du nombre de ces mêmes éléments dans les crachats et le sang de la circulation générale. Nous ignorons quelles sont les relations qui existent entre ces trois termes. » (Auché et Carrière.) Nous pourrions même ajouter qu'un examen des selles serait nécessaire, afin de voir s'il n'y a pas de parasites qui puissent entraîner, chez le sujet observé, d'abord une éosinophilie sanguine importante, puis une éosinophilie pleurale, conformément à la théorie mécanique proposée par Ehrlich au sujet des myélémies et des hydrothorax. Dans deux observations seulement, cet examen fut fait. Dans la majeure partie des cas, l'examen cytologique du liquide pleural était fait parallèlement à un examen du sang. L'examen des crachats n'a été fait que rarement.

En ce qui concerne le sang, l'examen des observations nous révèle les faits suivants :

1° Le taux maximum de l'éosinophilie pleurale est toujours plus considérable que le taux maximum de l'éosinophilie sanguine.

2° Mosny et ses élèves ont noté deux éosinophilies pleurales sans éosinophilie sanguine concomitante.

3° Réciproquement, l'éosinophilie sanguine peut persister alors que l'éosinophilie pleurale a disparu (Burnet).

4° Dans une observation de Mosny, l'éosinophile locale était accompagnée d'une leucocytose sanguine sans éosinophilie sanguine.

Nous pouvons donc admettre que l'éosinophilie pleurale peut être indépendante de l'éosinophilie sanguine en ce sens qu'elle ne doit pas être toujours considérée comme une simple dérivation de l'éosinophilie sanguine, comme dans ces épanchements mécaniques dont parlent Ehrlich, Sicard et Monod, à propos des myélémies, des hydrothorax.

En plus, il n'y a pas indépendance absolue entre ces deux termes. Nous ne savons pas, il est vrai, si ces éosinophiles viennent de la moelle des os, véhiculés par le sang, ou s'ils sont formés de toutes pièces dans la cavité pleurale aux dépens de certains éléments, pour refluer de là dans le sang. Tous les auteurs sont d'accord pour dire que nous sommes en présence d'une éosinophilie locale. Les opinions des différents auteurs sont très divergentes en ce qui concerne l'origine de ces cellules.

Origine des éosinophiles. — Deux théories principales : celle d'Ehrlich ; celle de Dominici, Widal.

Théorie d'Ehrlich. — Les éosinophiles tirent leur origine des organes hémato-poiétiques. Ils sont attirés vers la plèvre par un pouvoir chimiotactique inconnu, passent des capillaires dans le tissu conjonctif sous-pleural, d'où ils desquament dans l'épanchement liquide. C'est ce qui se passerait dans les myélémies. Aussi, les éosinophiles possèdent dès leur origine leur spécificité. Il est possible que les granulations des éosinophiles adultes ne présentent pas d'une façon absolue des propriétés identiques, mais les méthodes histochimiques ne peuvent déceler entre elles que des

différences secondaires. S'il y a éosinophilie locale, c'est que de ce point est lancé l'appel chimiotactique de ces leucocytes.

A cette théorie se rallie l'école allemande avec Bibergeil et Vargas-Suarez, l'école française avec Widal et Burnet. Ce dernier auteur ajoute : « Puisque la désagrégation des cellules ordinaires du pus et des lymphocytes ne paraît pas fournir ces substances, il reste à croire qu'elles proviennent de la destruction des cellules épithéliales et épithélioïdes... On s'explique les amas d'éosinophiles que l'on rencontre dans tous les états atrophiques des muqueuses gastrique, intestinale et bronchiale ; on s'explique que les amas d'éosinophiles soient plus nombreux au voisinage des carcinomes. » Les produits toxiques sont ensuite résorbés par le sang et diffusent leur action chimiotactique.

Théorie de Dominici, Widal. — Un groupe d'auteurs, parmi lesquels nous citerons Dominici, Widal, Mosny et ses collaborateurs admettent la naissance *in situ* des éosinophiles aux dépens des mononucléaires, sans d'ailleurs nier l'influence de certaines substances particulières, faiblement toxiques, présidant à l'évolution du processus.

Nous passerons rapidement en revue les éléments permettant de tirer une conclusion.

Données expérimentales. — 1° La granulation α de l'éosinophile est-elle bien un produit individualisé, sécrété par le protoplasma cellulaire, d'une façon toujours identique ? L'éosinophile constitue-t-il une espèce ? La question a été longtemps discutée. Mais ce fait est admis maintenant. Cependant, comme toutes

les espèces, évoluées ou non, elle n'est pas immuable, elle est susceptible de varier, sous l'influence de différents agents.

Max Kollmann, à la Société de Biologie de 1912, a montré que les granulations acidophiles présentent plusieurs variétés microchimiques.

Achard et Feuillée ont montré comment se comportent les granulations leucocytaires en milieu hypotonique.

« Si l'on plonge des globules blancs dans un milieu hypotonique de manière à ne pas obtenir d'altérations trop brutales, en employant comme milieu un mélange d'eau salée hypotonique et de sérum, on peut obtenir, dans les différents types de globules blancs, une série de modifications morphologiques qui leur donnent quelques ressemblances avec les formes normales d'un autre type. »

P.-J. Ménard, à la Société de Biologie, 1913, présente le fait suivant : « L'injection d'extrait éthéro-alcoolique de bacilles diphtériques, ou tout simplement de pus d'abcès froid, détermine localement une éosinophilie intense, sans qu'il y ait modification de la formule sanguine générale. » Les choses se passent de telle sorte que les éosinophiles semblent se former *in situ* en majeure partie par transformation locale des polynucléaires normaux du sang.

2° D'après les travaux de Weinberg et Seguin, d'autres conclusions s'imposent. A la suite de leurs recherches sur l'éosinophilie, ces auteurs admettent l'existence de substances éosinotactiques, mais aussi les conclusions suivantes :

a) On ne peut provoquer une éosinophilie locale que chez les animaux présentant une éosinophilie sanguine, autrement il y a afflux de neutrophiles;

b) Jamais ces auteurs n'ont observé la transformation sur place d'éléments cellulaires quelconques en cellules éosinophiles;

c) Comme l'éosinophilie locale aiguë s'alimente aux dépens de l'éosinophilie sanguine, elle provoque nécessairement un appauvrissement momentané du sang circulant en éosinophiles.

Données cliniques.—1° L'observation de Baur, Lévy, Petzetakis fournit des renseignements cliniques à l'appui de cette deuxième théorie. « Chez notre malade, nous ne pensons pas que l'hypothèse de Dominici, Widal, se soit vérifiée. Très rares étaient les formes bilobées de nos éosinophiles; leurs noyaux se teintaient d'une façon fort discrète. Nous avons bien constaté des formes mononucléées, mais... nous n'avons pas vu d'aspects franchement intermédiaires entre la cellule éosinophile lympho-conjonctive et le polynucléaire à granulations acidophiles de notre épanchement.

« Nous ne pouvons non plus nous rallier à la théorie proposée par Mosny, en raison des caractères cytologiques de notre épanchement. Malgré des recherches poursuivies sur de très nombreuses colorées au Giemsa et décolorées rapidement à l'alcool méthylique, nous n'avons pu mettre en évidence d'éléments basophiles, non plus que des formes intermédiaires mixtes ou de transition... Dans notre observation, le nombre des polynucléaires n'a pas varié en sens inverse de celui des éosinophiles... C'est bien plutôt un balance-

ment évolutif avec les lymphocytes que nous avons noté. »

2° D'un autre côté, Widal et Faure-Beaulieu ont pu suivre, dans un cas d'éosinophilie pleurale et sanguine, le polymorphisme et la filiation de ces leucocytes.

Non seulement l'éosinophilie pleurale est indépendante de l'éosinophilie sanguine, mais ces auteurs pensent que l'éosinophilie sanguine dépend de l'éosinophilie pleurale.

a) Il est fréquent, mais non constant, d'observer une éosinophilie sanguine concomitante ;

b) L'étude des formes variées et des mutations morphologiques observées dans le liquide pleural et dans le sang du malade (qui fait l'objet de l'observation) leur permet d'affirmer que ces cellules ne sont pas d'origine médullaire, mais sont nées sur place, dans la plèvre même, conformément au processus indiqué par Dominici, c'est-à-dire par l'élaboration de granulations dans le protoplasma de lymphocytes sous l'influence d'une cause qui nous échappe. Les préparations permettent alors de suivre toute la série des intermédiaires entre le type extrême des éosinophiles à noyau arrondi et celui des polynucléaires éosinophiles parfaitement constitué.

Cette formation locale d'éosinophiles « sous l'influence d'une cause qui nous échappe » est loin d'être un fait isolé. D'autres organes que la plèvre peuvent fabriquer spécialement des éosinophiles : les mêmes auteurs ont pu ainsi constater un cas d'éosinophilémie par histoéosinophilie pure, où la réaction générale des organes hématopoïétiques se distinguait par sa stricte

spécialisation dans le sens de la surproduction des éosinophiles. L'autopsie montrait que ce processus de surproduction s'était étendu à certains départements du tissu conjonctif (plèvres, poumons, espaces portobiliaires) en état de métaplasie lymphoïde et à tout le système hématopoiétique, rate, ganglions, moelle.

Pautrier et Fage ont pu assister, dans un cas d'éosinophilie pleurale, à la genèse locale d'éosinophiles dans la plèvre, aux dépens des lymphocytes.

L'éosinophilie dans les hémothorax traumatiques. — Nous avons déjà signalé que certaines théories font de la granulation acidophile des débris d'hématies. Certaines granulations, contenant du fer et prenant les mêmes réactifs que l'hémoglobine, avaient été identifiées par Pouchet, Hayem, à cette dernière substance. Des conclusions tout à fait différentes avaient été tirées de ces découvertes.

C'est ainsi que Donain considérait les éosinophiles comme les régénérateurs du sang.

Klein, se fondant sur un cas de pleurésie hémorragique avec forte éosinophilie de l'exsudat et du sang, considère que les éosinophilies prennent leur origine aux dépens des produits de résorption des hématies. Leuret et Gauvenet ont fourni des observations très précises qui prouvent que ce mécanisme intervient vraisemblablement. C'est ainsi que ces auteurs ont trouvé, au quarante-septième jour, en ponctionnant un hémothorax traumatique :

1° De nombreuses hématies libres en hémoglobinyse;

2° Des cellules endothéliales où les colorations électives peuvent déceler des sels de fer ;

3° 80 pour 100 d'éosinophiles plus ou moins riches en grains.

« Il semble qu'il y ait toutes les formes de passage entre le polynucléaire neutrophile et l'éosinophile mûr, et que celui-ci naisse sur place aux dépens du polynucléaire, en absorbant les produits de l'hémoglobino-lyse, sous forme de grains acidophiles. » « Ces grains s'essaient dans le sang circulant ; on peut trouver tous les intermédiaires de grosseur, de forme, entre le grain éosinophile libre, les hémato blasts qui sont en grande surabondance et les hématies qui sont du diamètre de 3 et 4 μ . Beaucoup de ces grains présentent les réactions des sels de fer. C'est donc aux dépens de la substance ferrique mise en liberté par l'hémolyse que se reforme le grain de l'éosinophile. »

MM. Lesieur et Crémieu fournissent des observations dans ce sens. Il est tout à fait vraisemblable que ce processus intervienne, et nous pouvons ajouter, comme Pouchet : « On pourrait rapprocher cette formation des grains α de certains phénomènes qui se passent dans les fièvres intermittentes, dans la cachexie palustre : on constate, en effet, que les globules blancs absorbent des globules rouges. »

Il est certain, d'un autre côté, que tout ce que nous savons des transformations génétiques, au point de vue sanguin, contredit cette opinion.

Mosny, Dumont et Saint-Girons ont proposé la théorie suivante : les polynucléaires acido- ou basophiles naîtraient sur place aux dépens d'une autre

forme polynuclée dont les granulations spécifiques, sous une influence inconnue, changeraient de volume et d'affinités tinctoriales; la granulation γ ne serait qu'un stade de la granulation α , embryonnaire ou vieillie. Ces auteurs donnent trois observations à l'appui de leur théorie, puis font les remarques suivantes :

1° Il existe des formes de passage entre les différentes variétés de polynucléaires granuleux (granulations hétérochromatiques d'Ehrlich et Levaditi; cellules cyanophiles de Malloizel).

2° Contrairement à la loi de Levaditi, un leucocyte donné renferme en plus de ses granulations propres des formations granulaires, caractérisant d'autres catégories de leucocytes. Notons que d'autres auteurs, en particulier Max Flöter, ont signalé également ce fait. En effet, l'analyse histochimique de ces granulations a montré que les colorations obtenues sont variables avec la durée et la composition du fixateur, la durée d'immersion dans le bain dissolvant. Signalons aussi les recherches d'Achard et Feuillée dont il a été question plus haut.

A côté de ces granulations hétérochromatiques, il faut donc admettre la présence de leucocytes polychromatiques contenant à la fois des granulations α et γ , ou α et ϵ , formes de transition entre les éléments types.

3° Les courbes cytologiques des épanchements fournissent aussi quelques enseignements. Il y a croisement en X des courbes indiquant au même moment le pourcentage des éosinophiles et des neutrophiles.

Tout se passe donc comme si les neutrophiles se transformaient sur place en éosinophiles.

4° N'ayant pas observé dans les épanchements de formes granuleuses mononuclées, la transformation s'est faite sans passer par une phase lymphocytaire et myélocytaire.

Donc, l'éosinophilie sanguine doit être considérée comme l'effet et non la cause de la particularité cytologique observée.

Mosny et Portocalis apportent trois nouvelles observations à l'appui de la naissance *in situ* des éosinophiles aux dépens des polynucléaires neutrophiles, qui naîtraient eux-mêmes au niveau du tissu lymphatique sous-pleural. L'éosinophilie pleurale n'est que rarement une polynucléose acidophile pure. C'est généralement une polynucléose mixte acidophile, basophile et neutrophile où l'on rencontre à côté de ces éléments cellulaires types de nombreuses formes intermédiaires. On ne saurait cependant affirmer que ces formes intermédiaires soient des formes de transition.

Critique de ces différentes théories. — De l'examen de ces différentes théories, il n'est pas possible de tirer une conclusion au sujet de l'origine des éosinophiles. De deux choses, l'une : ou bien la question n'est pas résolue, ou bien tous les modes de formation de ces cellules invoqués sont vrais, suivant les circonstances. Les observations cliniques ont été trop incomplètes, les données techniques et expérimentales sont encore trop imprécises pour définir si ces éléments cellulaires tirent leur origine uniquement

de la moelle des os, ou naissent directement dans la plèvre par phagocytose des globules rouges, ou aux dépens d'éléments plus ou moins différents.

Si la formation des éosinophiles dans la plèvre par phagocytose des produits de résorption doit être mis à part et réservé aux éosinophiles des hémithorax, il n'en est pas de même des autres théories qui présentent toutes un lien commun qu'il nous a paru intéressant de mettre en évidence.

Ehrlich note que les cellules éosinophiles sont appelées dans la plèvre « par un pouvoir chimiotactique inconnu ».

Burnet précise, en disant qu'il existe probablement des substances éosinotactiques et que celles-ci proviennent de la destruction des cellules épithéliales et épithélioïdes.

Widal et Faure-Beaulieu parlent d'une élaboration de granulation dans le protoplasma de lymphocytes « sous l'influence d'une cause qui nous échappe ».

Mosny et ses collaborateurs font une remarque analogue : les polynucléaires acido-ou basophiles naîtraient sur place aux dépens d'une autre forme polynuclée dont les granulations spécifiques, « sous une influence inconnue » changeraient de volume et d'affinités tinctoriales.

Vargas-Suarez, Bibergeil, Max Flöter admettent une attraction chimiotoxique, infectieuse ou dyscrasique.

Ainsi, que la cellule éosinophile varie ou non quant à ses granulations, dérive des myélocytes, des lymphocytes ou des polynucléaires, les choses se passent

comme si ces cellules apparaissaient localement, appelées par une substance éosinotactique ou deviendraient éosinophiles sous l'influence de cette substance.

Nous ne connaissons pas ces substances.

Peut-être l'étiologie nous fournira-t-elle quelques éclaircissements sur leur nature.

Etiologie. — Bien que le nombre des cas observés soit encore restreint, comme nous l'avons fait remarquer, le domaine étiologique de l'éosinophilie pleurale est excessivement vaste, car ces épanchements se sont produits au cours d'affections très disparates.

Nous avons déjà fait ressortir le grand intérêt de l'hémithorax traumatique comme cause d'éosinophilie pleurale.

Les infections telles que pneumonie, fièvre typhoïde, rhumatisme articulaire aigu, endocardites, fournissent une large part. L'éosinophilie observée n'est pas toujours très considérable, car c'est un fait d'observation courante, les éosinophiles ne se montrent pas en grande abondance au moment où l'infection est très aiguë, sauf dans quelques cas, parmi lesquels nous citerons le cas de Baur, Lévy, Petzetakis, où, au contraire, l'éosinophilie s'est montrée massive au moment où la température du malade était la plus élevée. En général, si, au cours d'une pleurésie à éosinophiles, survient une infection très aiguë, cette éosinophilie est masquée ou remplacée par de la neutrophilie. Cette action est plus forte que celle des parasites (Erich, Turrettini).

Les maladies chroniques, en premier lieu la tuberculose, fournissent aussi un important contingent

d'observations. Mais l'éosinophilie pleurale est loin d'être fonction de tuberculose pleurale. Max Flöter présente, dans sa thèse, un cas d'éosinophilie pleurale : il n'y avait pas de bacilles tuberculeux dans les crachats, ni dans l'exsudat pleural ; la réaction de Calmette était négative ; mais cet auteur ajoute : en général, l'étiologie de ces pleurésies est bacillaire, la recherche des bacilles tuberculeux est positive.

C'est qu'au point de vue tuberculose, comme le faisait remarquer Burnet, il y a deux sortes d'épanchements : ceux qui sont nettement tuberculeux par les caractères cliniques de la maladie et l'inoculation du liquide au cobaye ; ceux qui sont suspects de tuberculose, c'est-à-dire ceux dont l'évolution clinique fait soupçonner cette étiologie, quoique l'inoculation au cobaye soit restée négative. Le domaine éosinophilique du bacille de Koch peut donc s'étendre plus ou moins suivant que les observateurs s'en rapportent plus ou moins exactement aux examens de laboratoire. Nous notons ainsi douze cas environ de tuberculose.

A côté de ces épanchements, se rangent ceux qui se sont présentés chez des brightiques, cardiaques, rhumatisants et syphilitiques.

Il existe aussi deux cas de pleurésies à éosinophiles développés à la suite d'une myélémie : celui d'Ehrlich et celui de Sicard et Monod.

Les néoplasmes sont également une cause importante de pleurésies à éosinophiles. Il en existe environ dix cas.

Nous avons déjà montré la distinction qu'il y avait à faire entre les pleurésies néoplasiques vraies par greffe,

où les recherches anatomo-pathologiques montrent des métastases pleurales et pulmonaires, et les pleurésies chez des néoplasiques.

Dufour (de Genève), Favre, Lesieur, ont observé chez des cancéreux des pleurésies, sans qu'il y ait participation néoplasique de la plèvre ou des poumons. Ces pleurésies ne se distinguent pas par la formule cytologique qui peut être celle des pleurésies néoplasiques vraies.

On y rencontre des cellules physaliphores, des cellules pleurinuéclées, éléments dits cancéreux, dont la présence dans le liquide pleural permet de porter un diagnostic précis.

Il peut y avoir une éosinophilie énorme.

Que sont ces pleurésies ?

Il ne s'agit pas de greffe, puisque les examens anatomo-pathologiques les plus minutieux ne décèlent aucune métastase pleurale, aucune lymphangite cancéreuse.

Il ne s'agit pas d'infection, puisque l'évolution se faisait sans élévation de température, l'inoculation au cobaye était négative, l'ensemencement stérile.

Il s'agit probablement de produits toxiques émanés à distance par le néoplasme.

Et c'est pourquoi nous avons noté au passage l'importance de ces produits toxiques, nous insisterons encore sur ces substances éosinotactiques qui, expérimentalement, reproduisent de l'éosinophilie sanguine, de l'éosinophilie pleurale (Widal et Faure-Beaulieu).

Sans doute, le liquide pleural ne s'est pas toujours montré toxique, pour le cobaye par exemple. Tandis

que Burnet observait cette toxicité, Barjon et Cade ne l'ont jamais constatée.

Cela ne veut pas dire que le liquide pleural ne contienne pas de substances éosinotactiques.

L'examen des différentes observations d'éosinophilie pleurale nous a permis de considérer l'éosinophile comme un messenger de bon augure, comme un signe certain de pronostic bénin, d'infection atténuée. L'éosinophile se présente aussi comme une cellule excessivement délicate (les recherches d'Achard et Feuillée, Audibert, l'ont montré), excessivement sensible aux agents chimiques. Il semblerait qu'à de rares exceptions près, l'éosinophile ne puisse vivre dans des liquides très toxiques, auprès de microbes très virulents. Nous avons déjà signalé ce fait que si au cours d'une éosinophilie pleurale, survenait une infection, cette éosinophilie était remplacée par de la neutrophilie, et l'action infectieuse avait en général raison des produits toxiques émanés des parasites. Dans les états atrophiques des muqueuses, dans les néoplasmes du tube digestif, il peut y avoir des éosinophiles en grande quantité, mais, les coupes histologiques le montrent : les cellules acidophiles ne dépassent pas une certaine limite et se cantonnent *au voisinage* de la surface ulcérée, dans une zone exempte de microbes.

L'éosinophilie n'est donc pas en rapport avec la quantité de produits toxiques, mais avec leur qualité.

Et les observations de pleurésies paranéoplasiques à éosinophiles sont très précieuses, en ce sens qu'elles représentent des cas d'éosinophilie pleurale où l'action directe de la greffe sur la plèvre et surtout de l'infection

ont été éliminées. Une seule origine, l'origine toxique est mise en jeu et peut seule donner l'explication du processus.

Tel est le schéma de la question que nous allons maintenant aborder suivant le plan général indiqué plus haut.

CHAPITRE IV

PLEURÉSIES NÉOPLASIQUES VRAIES PAR GREFFE

Dans aucun des cas cités par Kierer dans sa thèse : *De la pleurésie non hémorragique dans le cancer pleuro-pulmonaire* il n'est question d'éosinophiles.

Königer, en 1908, donne un exposé des observations parues : la teneur en leucocytes des différentes espèces d'épanchement cancéreux n'est pas la même suivant les auteurs.

Il y a plusieurs écoles.

Barjon et Cade; qui ont fourni deux cas, trouvèrent dans l'épanchement :

Des cellules cancéreuses;

Aucun leucocyte.

Nattan-Larrier trouva des cellules endothéliales peu abondantes, des cellules cancéreuses, quelques polynucléaires et lymphocytes. Il n'y a jamais d'éosinophiles.

Milian ne trouve pas non plus d'éosinophiles, pas de cellules cancéreuses, mais comme formule cytologique :

55 pour 100 de polynucléaires;

45 pour 100 de lymphocytes;

Quelques cellules endothéliales;

Lewcovicz admet comme formule générale la formule endothéliale quand il n'y a pas d'infection, la formule lymphocytaire ou polynucléaire quand l'infection survient.

En résumé, les auteurs français et en particulier, Nattan-Larrier, n'ont jamais observé d'éosinophilie dans les pleurésies néoplasiques vraies.

Au contraire, les auteurs allemands fournissent deux observations de pleurésie néoplasique vraie avec éosinophilie.

1° Celle d'Erben Franz, dans son cas d'endothéliome primitif de la plèvre ;

2° Celle de Königer.

Dans la littérature médicale française, nous n'avons trouvé que deux cas douteux :

Celui de Devic et Chatin (observation I), où la cytologie est malheureusement incomplète ;

Celui de Le Monnier (thèse), où l'autopsie n'a pas été faite. L'auteur dit seulement qu'il s'agissait d'un cancer du sein « qui avait fait des métastases ». La cytologie de l'épanchement pleural annonçait :

Des cellules cancéreuses ;

Des éosinophiles.

Il n'y avait pas d'éosinophilie sanguine concomitante.

La formule cytologique de ces pleurésies est donc très variable, et en ce qui concerne les éosinophiles, nous n'avons trouvé que deux cas nets où ces éléments soient représentés.

Deux éléments semblent constants ou à peu près :
Les cellules endothéliales ;

Les cellules cancéreuses.

Que sont donc ces éléments, dit cellules cancéreuses, qu'il ne faut pas confondre avec les cellules endothéliales, et que nous retrouverons dans les épanchements non cancéreux des cancéreux ?

Ce qui frappe tout d'abord, c'est leur volume énorme et leur forme tout à fait irrégulière. Leur cytoplasme, très riche en vacuoles, qui ne retiennent pas l'éosine, est également très riche en petits grains de graisse et en autres substances incluses dont la nature n'est pas nettement déterminée.

Il y a souvent plusieurs noyaux dans chaque cellule ; chaque noyau est très gros et pourvu de plusieurs nucléoles. Généralement, le protoplasme, très vacuolaire, n'entoure qu'incomplètement le ou les noyaux, qui sont rejetés le long de la mince paroi cellulaire. Ces éléments affectent alors plus ou moins la forme d'une bague avec chaton, et c'est pourquoi ils ont reçu le nom de Siegelring (Ehrlich), de cellules physaliphores (Ecole lyonnaise).

Les cellules endothéliales, dont la forme plus ou moins géométrique, avec noyau central, nous est bien connue, ne peuvent être confondues avec les éléments précédents.

A ces caractères fondamentaux peuvent s'en ajouter d'autres, secondaires, qui nous permettraient à la rigueur de faire un diagnostic dans les cas douteux. Par exemple, il est bien difficile de distinguer des lymphocytes des petites cellules rondes des sarcomes de la plèvre. Ces cas de sarcomes de la plèvre sont d'ailleurs excessivement rares, et nos maîtres, Lesieur

et Favre, ont fourni de précieuses observations à ce sujet; le noyau des cellules sarcomateuses est bien moins riche en chromatine que le noyau des lymphocytes. Les réactions de coloration du protoplasma ne sont plus les mêmes.

Il n'y a cependant, pour distinguer les cellules cancéreuses d'autres cellules, aucun caractère pathognomonique.

En résumé, quand la présence des éléments que nous avons décrits est constatée, il s'agit certainement d'un cancer, mais il ne faut pas conclure à un cancer de la plèvre ou du poumon, primaire ou secondaire. C'est la distinction que nous voulions faire et qui nous a paru importante à noter.

CHAPITRE V

PLEURÉSIES PARANÉOPLASIQUES A ÉOSINOPHILES

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (résumée)

Devic et Chatin. — *Forme pleurale du cancer de l'estomac. — Examen microscopique des épanchements. (Province Médicale, 1894. Obs. II.)*

Etiologie. — Excès alcooliques. Liquide pleural : ensemble stérile. Inoculation négative.

Cytologie. — Première ponction, cellules cancéreuses ; deuxième ponction, cellules dont les granulations retiennent très bien l'éosine et restent indifférentes vis-à-vis des couleurs basiques d'aniline.

Autopsie. — Estomac : tumeur de la petite courbure.

Poumons : nulle part, dans la cage thoracique, on ne rencontre de noyaux cancéreux. Les ganglions trachéo-bronchiques ne sont pas dégénérés. Il n'y a point de traînées de lymphangite cancéreuse sur les plèvres.

Durée : du 30 mai au 18 août.

OBSERVATION II (résumée)

Cade. — *Examen cytologique des épanchements péritonéaux. (Arch. Méd. exp., 1906. Obs. VI.)*

Cliniquement. — Péritonite cancéreuse d'origine ovarienne probable. Pleurésie droite.

Autopsie. — Les deux ovaires sont gros, durs, kystiques. Noyaux néoplasiques à la surface de l'intestin. Généralisation ganglionnaire et hépatique. Péritonite avec adhérences et épaissement des feuillets. Epanchement pleural bilatéral. Pas de généralisation pulmonaire.

Cytologie. — Epanchement pleural. Liquide sanglant à éléments nucléés.

Cellules endothéliales . . .	33	pour 100
Polynucléaires	30	—
Lymphocytes.	35	—
Eosinophiles	2	—

Epanchement péritonéal, hémorragique.

Cellules endothéliales . . .	39	pour 100
Lymphocytes.	35	—
Polynucléaires	26	—

Inoculation au cobaye : négative.

OBSERVATION III

Dufour. — *Pleurésie développée à la suite d'un cancer thyroïdien chez un cardiaque présentant de l'asystolie transitoire.* (*Arch. Méd. exp.*, 1909. Obs. I.)

Cytologie. — Liquide légèrement hémorragique, lymphocytes, polynucléaires, dont plusieurs éosinophiles.

Cellules cancéreuses en amas vacuolaires (cellules en chaton d'Erlich ou Siegelringzellen).

Autopsie. — Absence de lésions cancéreuses du côté de la plèvre et du poumon. Les deux cavités pleurales renferment une certaine quantité de liquide et la séreuse elle-même est épaissie.

Endocardite aortique.

Quant au goitre, un examen fait par M. Bard montra

ceci : le lobe gauche du corps thyroïde présentait un noyau principal de la grosseur d'une orange, en partie détruit par les hémorragies internes et dont le centre offrait l'aspect d'un caillot organisé dans lequel se perdait le tissu préexistant.

Un deuxième noyau, beaucoup plus petit, renfermait, au sein d'un tissu en partie dégénéré, un nodule d'aspect hyperplasique, bien délimité, du volume d'une amande. Il existait, de plus, une série de petits ganglions présentant sur la coupe des nodules d'infiltration. Les poumons ne montraient pas de lésions particulières, à part de l'œdème et de la bronchite chronique.

En revanche, les plèvres étaient le siège d'un épaissement uniforme de pleurésie chronique sans caractères particuliers.

OBSERVATION IV

Dufour (*Arch. Méd. exp.*, 1909. Obs. II). — *Cancer du corps thyroïde* ayant donné lieu :

1° A des métastases éloignées qui seules avaient attiré l'attention (comme il arrive souvent dans ces formes décrites par M. le professeur Bard sous le nom de cancer médical de la glande thyroïde).

2° A un épanchement pleural à formule néoplasique. Le liquide, séro-fibrineux, contenait :

Quelques polynucléaires ;

Quelques lymphocytes.

Un nombre considérable de grandes cellules, de forme irrégulière, renfermant un noyau volumineux ; plusieurs d'entre elles étaient des Siegelring.

Autopsie. — 1° Nombreuses métastases des côtés et de la boîte crânienne.

2° Intégrité des plèvres.

OBSERVATION V

Dufour (*Arch. Méd. exp.*, 1909. Obs. III. — *Ascite et hydrothorax développés chez une femme atteinte de cancer secondaire du foie.*

Cytologie. — Cellules endothéliales réunies en placards, mais point d'éléments pouvant simuler les éléments néoplasiques cités plus haut.

Autopsie. — Néoplasme à point de départ tête du pancréas. Du côté des poumons, métastases très discrètes sous forme de nodules sous-pleuraux.

OBSERVATION VI (Favre. Obs. inédite.)

Il s'agissait d'un sujet de soixante ans environ, hospitalisé à l'asile Debrousse.

Quelques mois après son entrée, ce malade présente un amaigrissement progressif avec anémie légère, teinte jaune paille qui fit rechercher une néoplasie possible.

L'examen des divers organes fut à ce moment négatif. Dans les semaines qui suivirent, un épanchement pleural fit son apparition.

Cet épanchement à évolution insidieuse présentait la formule suivante :

Enorme éosinophilie ;

Cellules physaliphores peu abondantes.

La pleurésie fut ainsi primitive et précéda les signes de localisation du néoplasme, qui ne firent leur apparition que plus tard.

Ces signes de localisation consistèrent en troubles de la déglutition accompagnés de régurgitations réalisant un syndrome tout à fait comparable à celui qu'à décrit le professeur agrégé Cade dans le *Livre jubilaire du professeur Lépine*.

La mort du malade survint tardivement du fait d'hématémèses. L'épanchement pleural persista jusqu'à ce moment.

A l'autopsie, on trouva un volumineux cancer de la partie tout inférieure de l'œsophage. La plèvre et le poumon du côté de l'épanchement étaient absolument indemnes de toute localisation métastatique du néoplasme.

Le liquide d'épanchement a été inoculé à fortes doses à deux cobayes, qui ont supporté cette injection sans troubles immédiats ; les animaux, sacrifiés ultérieurement, n'ont présenté aucun signe de tuberculose.

OBSERVATION VII (Lesieur. Obs. inédite)

Burlaty, Léon, soixante-neuf ans ; profession : jardinier.

Le malade entre à l'hôpital parce qu'il souffre de l'estomac et vomit. Ces vomissements, le plus souvent fractionnés, surviennent tantôt immédiatement, tantôt jusqu'à trois ou quatre heures après les repas. La douleur gastrique qui les accompagne n'est jamais très vive, jamais d'hématémèse ni de mélæna. L'appétit est très diminué. Depuis quatre ou cinq mois, le malade a beaucoup maigri. Il n'y a pas d'anorexie élective.

La peau, très pigmentée, présente des lésions de grattage, mais ne cache pas de parasites. Le malade accuse un prurit marqué depuis deux ou trois mois.

L'examen de l'abdomen ne montre aucun ballonnement, aucun péristatisme. Il n'y a pas de points douloureux, ni de clapotage. Le foie et la rate ne sont pas gros.

Au point de vue circulatoire, il s'agit d'un scléreux. Au point de vue du système nerveux, le malade présente des signes de tabes avec en plus des atrophies musculaires (en particulier de l'éminence thénar).

Par la suite, le malade contracta une pneumonie, qui donna lieu sur son déclin à un épanchement pleural. A ce moment alors, la ponction ramena un liquide séreux contenant :

Des cellules cancéreuses ;

Des lymphocytes ;

Quelques polynucléaires.

Cinq jours après, une nouvelle ponction ramène un liquide citrin avec :

Des cellules cancéreuses ;

Des lymphocytes ;

De très nombreux éosinophiles.

Une troisième ponction, faite quatre jours après, montrait que les éosinophiles avaient disparu. La réaction de Weinberg, faite avec le liquide, était positive.

Le sang ne contenait pas d'éosinophiles.

Le 3 juin (cinq mois après) l'abdomen était très ballonné, sonore, le foie douloureux et gros. Le prurit était toujours très intense.

Le 19 juillet, le malade vomit alors un liquide noirâtre, très abondant.

Autopsie. — Masse cérébrale : 1.200 grammes.

Pas de ramollissement ni d'altération des méninges.

Abdomen : pas d'ascite.

Thorax : pleurésie enkystée, remplie d'un liquide citrin, du volume d'un poing, du côté droit. Le poumon, de ce côté, présente de l'anthracose avec emphysème du sommet. On note aussi de l'atélectasie autour de la pleurésie. Le poumon gauche est œdémateux.

Foie : 2.400 grammes. Cet organe est farci à la périphérie et dans sa profondeur d'une multitude de noyaux néoplasiques, lardacés, de coloration blanc ivoire, avec de petites arborisations, mais sans ramollissement.

Pylore : la partie supérieure du pylore présente une tumeur dure et mamelonnée, développée concentriquement, de la dimension d'une petite mandarine et n'obstruant pas la lumière du tube digestif. A la coupe, on trouve un tissu élastique en voie de ramollissement et d'aspect nettement encéphaloïde.

EXAMEN CRITIQUE

Le schéma général des pleurésies paranéoplasiques est donc le suivant :

Etiologie. — Néoplasme.

Cytologie. — Cellules dites néoplasique ; des leucocytes, en particulier des éosinophiles.

Autopsie. — Noyaux néoplasiques qui n'ont donné lieu à aucune métastase pleurale ou pulmonaire.

Ajoutons aussi quelques caractères particuliers tels que :

Longue évolution ;

Latence de ces épanchements (Cade) ;

Issue fatale.

Cytologie. — Les pleurésies paranéoplasiques présentent une assez grande individualité cytologique. Depuis la découverte du cyto-diagnostic, de nombreux types cytologiques ont été créés, des lois générales ont été établies ; il n'est signalé nulle part un type semblable à celui que nous décrivons.

L'éosinophilie a été observée 5 fois sur 7.

Tandis que, dans nos deux observations VI et VII cette éosinophilie était massive, Dufour ne signale que quelques éosinophiles. Cette inégalité ne nous étonne pas. Nous avons montré dans la description générale des pleurésies à éosinophiles, combien la formule cytologique était variable dans l'ensemble et pouvait changer d'un jour à l'autre. Nous avons remarqué aussi

avec quelle facilité les éosinophiles faisaient place aux neutrophiles, dès que l'infection intervenait. Il faut donc surprendre le processus au bon moment, car il n'est réalisé que par un ensemble de circonstances favorables : c'est un symptôme très délicat et très fugitif, en général.

La majorité des éléments était le type polynucléaire à gros grains, nettement séparés. Mais il y avait aussi des mononucléaires en assez grande abondance, des polynucléaires en état de dégénérescence, qui se coloraient imparfaitement, et aussi quelques formes en cytolypse.

A côté de ces éléments, nous avons les cellules dites cancéreuses, dont nous avons déjà parlé. Dans l'observation II, Cade ne parle pas de ces éléments et Dufour également note que ces éléments n'existaient pas, (obs. V). Les cellules cancéreuses que nous avons observées (obs. VI), étaient d'immenses éléments, très facilement reconnaissables à leurs noyaux, qui semblent poussés vers la périphérie de l'élément par les nombreuses et larges vacuoles qui rayonnent irrégulièrement du centre à la périphérie. Ces cellules n'ont pas de forme bien fixe : elles ont une apparence massive ; leurs contours sont tantôt arrondis, tantôt tracés géométriquement, suivant une ligne finement brisée. Ce sont des éléments, en tout semblables à ceux que nous avons décrits dans les épanchements néoplasiques vrais : ils n'existent jamais en grande abondance, et n'ont été signalés que 5 fois sur 7. Dans l'observation 5, il n'y avait ni éosinophiles, ni cellules cancéreuses.

Notons aussi quelques cellules endothéliales, quelques polynucléaires et, dans les observations II et III, où le liquide était hémorragique, de très nombreux globules rouges, dont certains étaient nucléés (obs. II).

Pathogénie. — Les caractères généraux de ces pleurésies étant définis, que sont ces pleurésies ?

Nous nous trouvons en présence de deux ordres de faits différents, dans deux appareils différents :

1° Dans l'appareil pleuro-pulmonaire, d'une pleurésie qui n'est tuberculeuse, ni par l'évolution clinique, ni par l'inoculation ;

2° Dans un autre appareil (souvent l'appareil digestif, comme Devic et Chatin le faisaient remarquer dans leur article : *Forme pleurale du cancer de l'estomac*), d'un néoplasme plus ou moins malin qui n'a fait aucune métastase pleuro-pulmonaire.

Or, nous savons, par les travaux de Roger, de M^{me} Gérard-Mangin, qu'il émane du néoplasme certains produits toxiques particulièrement cachectisants, qui peuvent, dans certains cas, provoquer de l'éosinophilie sanguine.

Nous supposons que les pleurésies paranéoplasiques à éosinophiles peuvent être envisagées comme une pleurésie expérimentale où la cause infectieuse a été éliminée et où les produits solubles, émanés du néoplasme et résorbés par le sang, auraient produit à distance cette pleurésie au même titre que certains produits cancéreux convenables, pris en dehors du sujet d'expériences et injectés dans le péritoine d'un animal

déterminé, auraient pu le faire. Nous les envisageons, en somme, comme une auto-inoculation. Le type pathologique : épanchement paranéoplasique à éosinophiles manque actuellement du contrôle expérimental. Nous examinerons les éléments qui nous permettent d'interpréter les faits cliniques de cette façon et ceux qui nous montrent ce que cette opinion a d'excessif.

« Il est plausible d'admettre, dit Dufour, qu'un cancer, même lorsqu'il est doué d'une faible malignité..., peut parfaitement réagir d'une manière profonde sur l'organisme tout entier et modifier ainsi les processus qui se passent au niveau des séreuses ; c'est ainsi que nous expliquons, grâce à la dyscrasie créée par le cancer, les modifications si particulières des cellules endothéliales de la plèvre et l'apparition dans l'exsudat de ces éléments vacuolaires et de ces amas cellulaires que nous avons décrits.

« Nous rappellerons, à ce propos, le cas très curieux que Julliard rapporte dans sa thèse, et qui met bien en évidence l'importance de certains états dyscrasiques, en ce qui concerne les réactions des séreuses. Il s'agissait d'un jeune homme atteint de tuberculose pulmonaire et porteur d'une épididymite blennorragique récente, avec épanchement dans la vaginale. Or, la ponction du scrotum permit de déceler dans le liquide, contre toute attente, une forte prédominance de lymphocytes.

« Plutôt que d'attribuer ce fait à une bacillose préexistante du testicule très improbable (l'évolution fut d'ailleurs celle d'une épididymite gonococcique), n'était-il pas naturel et rationnel, comme le remarque

Julliard, d'expliquer cette lymphocytose par l'influence à distance exercée par la tuberculose du poumon, tuberculose qui aurait imprimé à un épanchement aigu spécial son caractère distinctif ? »

« Dans notre observation, ces cellules vacuolaires auraient pu faire penser, suivant l'opinion courante, à l'existence de métastases cancéreuses pleuro-pulmonaires. »

Les examens anatomo-pathologiques ont prouvé qu'il ne s'agissait pas de greffe.

L'inoculation, d'autre part, a montré qu'il ne s'agissait pas de tuberculose, ni de toute autre infection.

Cherchons maintenant ce que peuvent nous apprendre les pleurésies expérimentales.

Pleurésies expérimentales. — Les expériences ont porté surtout sur les pleurésies aiguës.

Chez l'animal, celles-ci montrent dans l'exsudat les mêmes éléments que chez l'homme, c'est-à-dire des polynucléaires.

La pleurésie obtenue chez le cobaye par l'injection sous-cutanée de toxines ou de bacilles diphtériques fait exception : c'est ainsi que Widal et Ravaut, Courmontet Arloing, trouvèrent de la lymphocytose dans l'exsudat.

L'espèce a une grosse influence : la souris, par exemple, est tellement prédisposée à la lymphocytose que les substances qui produisent chez le cobaye de la polynucléose produisent chez elle quand même de la lymphocytose.

Cœnen étudia les manifestations inflammatoires qui se produisent au cours de l'*aleuronat pleuritis* du lapin (pleurésie provoquée par l'injection dans la plèvre

d'aleurone stérile). Dans l'exsudat qui est puriforme et aseptique, il y a un grand nombre de cellules pseudo-éosinophiles, en dehors des vrais éosinophiles, des lymphocytes, des mastzellen réunis en amas, des cellules endothéliales nécrotiques.

Helly a étudié particulièrement ce qui se passait dans les vingt-quatre premières heures d'une pleurésie. En particulier, dans la septicémie streptococcique, de même qu'au cours de la septicémie charbonneuse, il y a de très nombreux éosinophiles qui entrent en lutte avec les bactéries et bientôt dégénèrent (*blasige degeneration*).

D'après les recherches de Van de Velde, Denys et Helly, ces changements dégénératifs sont vraisemblablement dus à des effets de toxines.

Dans les pleurésies aseptiques obtenues par l'aleuronat stérile, Helly put, au moyen d'un filtrat de bactéries, changer spécifiquement les leucocytes et, inversement, empêcher ce changement par une immunisation spécifique préalable.

En résumé :

Il est possible d'obtenir à distance des pleurésies à éosinophiles par l'injection sous-cutanée de produits toxiques, septiques ou aseptiques.

Il y a une influence de l'espèce. Comme pour toute réaction animale et pour celle-ci en particulier, qui est une réaction très délicate et variable en fonction de nombreux déterminants, nous ne devons pas conclure des animaux à l'homme, aveuglément. C'est un principe général de physiologie.

Il n'y a pas de relation entre la nature des substances inoculées et la cytologie de l'exsudat.

Eosinophilie sanguine expérimentale. — Au contraire, l'éosinophilie sanguine s'obtient très facilement.

Nous ne noterons que quelques ordres de faits qui nous paraissent significatifs.

1° Paul Courmont a observé de l'éosinophilie sanguine après une injection de sérum hémolytique ;

2° Les poisons cancéreux (M^{me} Gérard-Mangin) peuvent occasionner de l'éosinophilie sanguine ;

3° Les extraits de parasites, les toxiques vermineuses font naître, à coup sûr, de l'éosinophilie sanguine ; la chimio-taxie positive des éosinophiles pour les toxines vermineuses est bien connue (Weinberg et Seguin) ;

4° Nous avons observé des cas d'éosinophilie sanguine à la suite d'exercices physiques très violents et de surmenage musculaire. Généralement, cette éosinophilie survenait douze à vingt-quatre heures après la cause invoquée, pouvait atteindre le chiffre de 15 pour 100 et diminuait progressivement pour revenir à la normale quelques jours après.

Renseignements donnés par les observations cliniques. — Deux observations cliniques nous donnent de précieux renseignements :

1° Observation de Widal et Faure-Beaulieu. — Il s'agissait d'une pleurésie à évolution fébrile, développée chez un alcoolique de constitution très robuste, à la suite d'une pneumonie. Le liquide citrin, peu fibrineux, contenait jusqu'à 85 pour 100 d'éosinophiles dont 3 pour 100 de mononucléaires. L'éosinophilie sanguine ne dépassait pas 9 pour

100 et jamais il n'y eut de mononucléaires éosinophiles, ni d'hématies nucléées, ni aucune autre forme anormale indiquant une réaction myéloïde.

Le liquide de l'épanchement fut inoculé à un cobaye et se montra très toxique. Plusieurs fois, l'inoculation intrapéritonéale du liquide a réalisé à distance une pleurésie expérimentale, dont l'épanchement s'est montré riche en éosinophiles.

2° Observation VII. — Dans cette observation, l'éosinophilie pleurale était accompagnée d'une éosinophilie sanguine légère. Comme, d'autre part, le malade avait du prurit et présentait un gros foie, la réaction de Weinberg fut faite avec le sang et avec le liquide pleural. Elle fut positive dans les deux cas. Il y avait donc de fortes présomptions en faveur d'un kyste hydatique.

L'évolution clinique démontra qu'il n'en était rien, et qu'il s'agissait d'un néoplasme hépato-gastrique.

Ces deux observations méritent donc d'être rapprochées .

La première nous montre que certains produits toxiques peuvent réaliser à distance une pleurésie expérimentale à éosinophiles.

La seconde met en présence, sur le même individu, une pleurésie à éosinophiles d'un côté, de l'autre un néoplasme hépato-gastrique. Nous savons, d'autre part, par les travaux de Roger, de M^{me} Gérard-Maugin, que, des néoplasmes émanant des produits toxiques particulièrement cachectisants qui peuvent produire de l'éosinophilie sanguine. Or, dans notre observation, la réaction de Wimberg, faite sur le liquide pleural et sur le sang, était positive dans les deux cas. Il existait donc,

dans le sang et le liquide d'épanchement, des éléments toxiques (qui avaient un certain rapport avec les toxines émanées du *Tænia échinocoque*?)

Il est donc vraisemblable d'admettre qu'il y a rapport de cause à effet entre le néoplasme hépato-gastrique et la pleurésie à éosinophiles, et que les agents actifs furent, dans le cas qui nous occupe, des toxines émanées du néoplasme.

La dyscrasie cancéreuse est capable de produire des modifications profondes au niveau des séreuses. Un néoplasme peut vraisemblablement produire à distance une pleurésie, parce que les plèvres sont un lieu de moindre résistance, chez les sujets observés. La pleurésie développée est alors une pleurésie à éosinophiles parce que les substances toxiques qui l'ont produite peuvent être des substances éosinotactiques.

Origine de ces éosinophiles. — Tous les mécanismes que nous avons indiqués à propos des pleurésies à éosinophiles en général peuvent être invoqués. Nous voulons simplement insister sur l'action de ces produits émanés du néoplasme, doués d'un grand pouvoir éosinotactique positif, qui sont particulièrement cachectisants et qui produisent une anémie considérable. Nous connaissons d'autre part l'abondance caractéristique des éosinophiles au voisinage des néoplasmes; l'éosinophilie produite chez les animaux à la suite d'une injection de sérum hémolytique (Paul Courmont); nous rappelons aussi qu'après les surmenages, nous avons observé de l'éosino-

philie sanguine, ce qui est peut-être une étape vers l'hémoglobinurie bien connue des grands surmenés; il y aurait ainsi d'abord éosinophilie, puis, si ce leucocyte est insuffisant pour rétablir le chimisme sanguin, élimination d'hémoglobine par les urines. Rappelons, enfin, les anciennes théories de Pouchet, Hayem, Donain, les observations très précises de Leuret et Gauvenet, de Lesieur et Crémieu. Et n'y a-t-il pas lieu de penser que les éosinophiles soient formés aux dépens des produits de résorption des hématies? Il est évident que ce mécanisme ne suffirait pas pour expliquer les cas d'étiologie si disparate d'éosinophilie pleurale. Dans les hémothorax, ce mécanisme doit très probablement intervenir, comme il interviendrait probablement dans le sang des cancéreux.

Pronostic. — L'éosinophilie a été considérée comme le symptôme d'une affection peu grave. Les observateurs s'étaient plu à noter que la présence d'éosinophiles dans un épanchement était la signature cytologique de la bénignité du processus. En 1902, Audibert avait formulé la théorie des antiphtères : le leucocyte éosinophile du sang (qui ne diffère pas de celui des tissus) élabore des granulations dont le rôle est de maintenir constant l'équilibre chimique du sang et de le rétablir quand il est troublé. Ces granulations sont donc des antiphtères, en prenant le mot nuisible dans son acception la plus large, c'est-à-dire en appliquant ce terme à toute substance délétère quelle qu'elle soit (produit microbien, résultat de l'ac-

tivité cellulaire, normale, exagérée, ou d'une activité cellulaire pathologique ou même de simples toxines alimentaires). Les éosinophiles ne font leur apparition qu'au moment où le chimisme sanguin commence à se rétablir. Tout grand trouble dans ce chimisme est accompagné — à part l'hypoleucocytose d'emblée — d'une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile.

Mais lorsque nous nous trouverons en présence d'un épanchement pleural à éosinophiles, nous nous garderons bien d'en tirer une conclusion favorable dans tous les cas, car cette cellule, neutralisant vraisemblable des produits toxiques faibles, peut avoir été appelée pour compenser les effets toxiques émanés d'un néoplasme. Sa présence dans un épanchement pleural d'origine douteuse ne doit pas faire éliminer cette hypothèse.

CONCLUSIONS

I. — Les pleurésies à éosinophiles ont une étiologie variable.

II. — Au nombre des causes qui paraissent capables de les produire, une place doit être réservée aux néoplasmes.

III. — Les pleurésies des néoplasiques peuvent être des pleurésies néoplasiques vraies par greffe.

IV. — Elles peuvent évoluer sans qu'il y ait métastase pleuro-pulmonaire. C'est à cette catégorie que nous donnons le nom de pleurésie paranéoplasique.

V. — L'examen cytologique a montré dans le liquide des pleurésies paranéoplasiques des éléments cellulaires en tout semblables à ceux que l'on considère comme caractéristiques des épanchements néoplasiques vrais.

VI. — Ces pleurésies paranéoplasiques peuvent entraîner une éosinophilie considérable.

VII. — Il est probable que leur étiologie relève

d'une action à distance où interviendraient les substances éosinotactiques.

VIII. — L'éosinophilie pleurale n'est pas toujours le symptôme d'un processus bénin.

IX. — La présence d'éosinophiles dans un épanchement pleural d'origine douteuse ne doit pas faire éliminer l'hypothèse de néoplasme.

X. — La notion des pleurésies paranéoplasiques évoluant chez les cancéreux en l'absence de toute greffe locale, nous paraît importante à établir très nettement. La pathogénie de tels épanchements reste encore à fixer.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
M. DOYON.

Vu :

LE DOYEN,
L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 22 mai 1916.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ
P. JOUBIN,

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD et RAMOND, Eosinophilie pleurale (*Soc. méd. hôp.*, Paris, 1909, p. 483).
- AUCHÉ et CARRIÈRE, Note histologique sur les épanchements hémorragiques de la plèvre (*Congrès français de Nancy*, 1896, p. 537).
- AUDIBERT, *l'Eosinophile* (thèse Montpellier, 1903 ; *Presse médicale*, octobre 1902).
- AVEZOU, *Société Anatomique*, 1875.
- AYROLLES, *Société Anatomique*, 1884.
- BARJON, Pneumothorax avec éosinophilie pleurale (*Lyon médical*, janvier 1914).
- BARJON et CADE, *Lyon médical*, 1901 ; *Soc. méd. hôp.*, Lyon 1902 ; *Arch. gén. méd.*, 1903.
- BAUR (Lévy), *Arch. de Méd. exp. et d'Anat. path.*, 1913.
- BENEKE, Ueber freies Wachstum metastalicher Geschwüstellamente in serosen Höhlen (*Arch. f. klin. Med.*, 1899, p. 237).
- BESANÇON et DE JONG, l'Eosinophilie du crachat des asthmatiques (*Soc. méd. hôp.*, Paris, 1910).
- BILLON, Faits et hypothèses sur le rôle du leucocyte éosinophile, d'après Audibert (*Biologie médicale*, 1911).
- BLOCH, *les Néoplasmes malins primitifs de la plèvre* (thèse Paris, 1905).
- BOIDIN, *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, séance du 11 mars 1904, p. 271.
- BRANCA, les Idées nouvelles sur la structure et l'origine des leucocytes (*Paris médical*, 16 décembre 1911).
- BURNET, *l'Eosinophilie pleurale* (thèse Paris, 1904).

CADE, Valeur séméiologique de l'examen cytologique des épanchements péritonéaux (*Arch. Méd. exp.*, 1906).

CHANTEMESSE et WIDAL, *Soc. méd. hôp.*, Paris, 1891.

CHAPPET, *Soc. méd. hôp.*, Lyon, 1903.

CHEVRAUT, *Des causes d'erreur dans l'examen cytologique des liquides pathologiques des séreuses* (thèse Lyon, 1902).

DAVE, *Société Anatomique*, 1876.

DESCOS, *Revue de Médecine*, 1912.

DEVIC et CHATIN, Forme pleurale du cancer de l'estomac. Valeur diagnostique de l'examen des épanchements (*Province médicale*, 1894).

DOMINICI, Système hématopoiétique des mammifères (*Arch. gén. de Méd.*, 1906, p. 650).

DOPTER, Des épanchements puriformes aseptiques de la plèvre (*Paris médical*, 22 novembre 1913).

DUFOUR, Présence de cellules vacuolaires dites néoplasiques dans les épanchements non cancéreux des cancéreux (*Arch. de Méd. expér. et d'Anat. path.*, 1909).

EHRlich, *Charité Annalen*, 1882, p. 226.

— Beiträge zur Aetiologie und Histologie pleuritischer Exsudate (*Charité Annalen*, 1880, VII).

ERBEN (Franz), Die zytologische und hämatologische Untersuchung eines falles von primären Endothelioma pleurae (*Prager Zeitschrift f. Heilkunde*, 1906, Bd XXVII).

FERRAUD, *Soc. méd. hôp.*, 1893, p. 786.

FLÖTER (Max), *Eosinophilie pleurale* (Inaug. Diss., Breslau, septembre 1908).

Folia haematologica, le Contenu des cellules éosinophiles (*passim* et particulièrement 1913, Bd XIV).

FOURESTIÉ, *Soc. Anat.*, 1874.

FRAENKEL, Ueber die Diagnostik der Brusthohlen Geschwülste (*Berl. med. Gesell.*, 28 octobre 1891, in *Berl. klin. Woch.*, 1891, n° 48, pp. 1152 et 1183, et *Semaine médicale*, 1891, p. 445).

— Ueber primären Endothelkrebs der pleura. Congrès de médecine interne de Leipzig (*Berl. klin. Woch.*, 1892, nos 21 et 22).

FÜRBRINGER, *Berl. med. Gesell.* Séance du 4 novembre 1891, in

Berl. klin. Woch., 1891, n° 50, p. 1183, et *Semaine médicale*, 1891, p. 453.

GAULTIER, Greffe carcinomateuse sous-cutanée produite à la suite d'une ponction évacuatrice de pleurésie cancéreuse secondaire. Examen cytologique du liquide pleural (*Bull. Soc. Anat.*, Paris, 1904, p. 680).

GÉRARD-MANGIN (Mme), *Poisons cancéreux* (thèse Paris, 1909).

GOUGEROT, *Note sur l'évolution des réactions cellulaires*.

HENECKE et DEUTSCHMANN, *Münch. mediz. Woch.*, 1906, n° 17.

HUMBERT, *Arch. gén. Méd.*, 1904, p. 1494.

JOSSERAND, *Soc. méd. hóp.*, Lyon, 1906.

JULLIARD, *De l'utilisation clinique de la cytologie, cryoscopie, hématolyse dans les épanchements des séreuses chirurgicales* (thèse Genève, 1901, p. 67).

KIERER, *De la pleurésie non hémorragique dans le cancer pleuro-pulmonaire* (thèse Paris, 1898-1899).

KLEIN, Die Heilkunde und die Bedeutung der Eosinophilen der Gewebe und des Blutes (*Centralbl. f. Innere med.*, 1899).

KOLLMANN (Max), Variétés microchimiques des granulations éosinophiles (*Soc. Biol.*, 1912).

KÖNIGER, *Die cytologische Untersuchungs methode*, Iéna, 1908.

KÖSTER, Cytologie des épanchements pleuraux et péritonéaux (*Nord. med. Arch.*) (travail analysé dans la *Semaine médicale*, 1906, p. 279).

LANCEREAUX, *In* thèse Darolles, Paris, 1877.

LABBÉ, Armand DELALLE et AGUINET, Cytodiagnostic de la pleurésie sarcomateuse (*Soc. Anat.*, 1902, p. 507).

LATASTE, *Soc. Anat.*, 1875 et 1876.

LE MONNIER, *Contribution à l'étude cytoscopique des pleurésies hémorragiques* (thèse Paris, 1902-03).

LESIEUR, SAVY et MAZEL, Tumeur maligne primitive de la plèvre (*Arch. Méd. exp. et Anat. path.*, 1913).

LESIEUR et CRÉMIEU, *Lyon médical*.

LEURET, l'Eosinophilie pleurale et son rôle dans la régénération de l'hématie (*Soc. Biol.*, 1911, p. 677).

LORTAT, JACOB et BARTHÉLEMY, Néoplasie primitive maligne du

- péritoine. Ascite et pleurésie hémorragique. Cyto-diagnostic et examen histologique (*Bull. Soc. Anat. Paris*, 1912, p. 719).
- MALLOIZEL, Thèse Paris, 1907.
- MANNOIR, *Soc. Anat.*, 1875.
- MENARD, Eosinophilie expérimentale (*Soc. Biol.*, 1913, p. 1299).
- MÉNÉTRIER, Cancer primitif du poumon (*Soc. Anat.*, 1886 ; *Bull. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1908).
- MÉNÉTRIER et AUBERTIN, la *Leucémie mycloïde*, collection Léauté.
- MESLAY et LORRAIN, Cancer primitif des deux plèvres (*Bull. Soc. Anat.*, Paris, 1902).
- MILIAN, Revue des Maladies cancéreuses (*Soc. Anat.*, 1896-1897).
- MOIZARD, *Soc. Anat.*, 1875.
- MOSCOWITZ, Eosinophilie et anaphylaxie (*New-York med. Journ.*, 7 janvier 1911).
- MOSNY, DUMONT et SAINT-GIRONS, Eosinophilie et basophilie pleurale (*Arch. Med. exp. et Anat. path.*, 1912, p. 489).
- MOSNY et HARVIER, Un cas d'éosinophilie méningée d'origine locale sans éosinophilie sanguine (*Arch. Méd. exp. et Anat. path.*, 1909, p. 273).
- MOSNY et PORTOCALIS, Polynucléose pleurale, acidophile, basophile, mixte (*Journ. de Physiologie et de Pathologie générale*, 15 janvier 1913, p. 120).
- NATTAN-LARRIER, Cytologie des pleurésies cancéreuses (*Soc. Biol.*, 15 avril 1905).
- NOBÉCOURT et BIGARD, Formules leucocytaires des séreuses du cobaye normal (*Soc. Biol.*, décembre 1900, p. 1020).
- NORDMANN et BILLET, Pleurésies du déclin de la fièvre typhoïde (*Arch. gén. Méd.*, 1906, p. 1537).
- ORZAG, Sur les modifications de la formule sanguine dans le tates dorsalis (*Folia clin., chim. et microsc.*, 10 juin 1910).
- PAUTRIER et FAGE, Mycosis fongoïde. Eosinophilie et mastzellen leucocytose locales aux dépens des lymphocytes (*Soc. méd. hôp.*, Paris, 1908, p. 619).

QUINCKE, Ueber die Geformten Bestandteile der Traussudate
(*D. Arch. f. klin. Med.*, 1882, Bd XXX).

RANGLARET, *Soc. anat.*, 1893.

RAVAUT, *Diagnostic des épanchements séro-fibrineux de la plèvre* (thèse Paris, 1901).

RAVENNA, Contribution à l'étude du cancer primitif du poumon
(*Arch. de Méd. exp. et d'Anat. path.*, 1909).

RIEDER, Zur Diagnose der Neubildungen bei klinisch. microscopischen Untersuchungen von Transsudaten (*D. Arch. f. klin. med.*, 1895).

RIST et KINDBERG, Deux cas d'éosinophilie pleurale (*Soc. méd. hôp.*, Paris, 1909).

RONDEAU, *Contribution à l'étude des cancers primitifs du poumon et de la plèvre* (thèse Paris, 1903).

SABRAZÈS et MURATET, Myome lipomateux intra-thoracique d'origine pleurale, à marche lente, traité chirurgicalement avec succès (*Arch. de Méd. exp.*, 1909).

— Eléments cellulaires des liquides contenus normalement dans la plèvre et dans le péritoine du bœuf (*Gaz. hebdom. des Sciences méd.*, Bordeaux, 1900 ; *Soc. Biol.*, Paris, 1900).

SACQUÉPÉE, Etude physiologique et cytologique sur l'hémothorax thoracique (*Gaz. hebdom. de Méd. et de Chir.*, 1902).

SCHWALBE, Zur Lehre von den primären Lungen und Brustfellgeschwülsten (*D. med. Woch.*, 1891, p. 1235).

SICARD et MONOD, Pleurésie hémorragique (*Soc. méd. hôp.*, 1901).

SORGHO, Zur differentiell Diagnose der primären und secundären Pleuratumoren mit besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse der Probepunction (*Zeit. f. Heilkunde*, 1902, XXIII, p. 299).

SOUQUES, LESNÉ et RAVAUT, *Soc. méd. hôp.*, p. 21, 1900.

SPILLMANN et HAUSHALLER, *Gaz. hebdom.*, 1891, n° 8, p. 573.

TURETTINI, Eosinophilie pleurale et sanguine (*Revue médicale Suisse romande*).

VARGAS-SUAREZ, Ueber Ursprung und Bedeutung der in Pleuroergüssen vorkommenden Zellen (*Beit. zur klin. des Tuberkulose*, 1904, Bd II).

- WEINBERG et SEGUIN, Recherches sur l'éosinophile et l'éosinophilie (*Soc. Biol.*, 1913, p. 1059).
- WIDAL et BURNET, Longue persistance d'éosinophilie sanguine à la suite d'éosinophilie pleurale (*Soc. biol.*, 1906, p. 696).
- WIDAL et FAURE-BEAULIEU, Eosinophilie pleurale et sanguine par formation d'éosinophiles dans la séreuse (*Soc. méd. hôp.*, juillet 1906).
- Eosinophilémie et histo-éosinophilie (*Soc. méd. hôp.*, Paris, 1907, p. 966).
- WIDAL et RAVAUT, *Soc. Biol.*, 1900.
- WIDAL et GOUGEROT, Pleurésies puriformes aseptiques (*Soc. méd. hôp.*, Paris, 1906).
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	5
CHAPITRE PREMIER. — Introduction sur l'éosinophile en général	9
CHAPITRE II. — L'éosinophilie pleurale en général . . .	13
CHAPITRE III. — Les pleurésies à éosinophiles en général .	17
CHAPITRE IV. — Pleurésies néoplasiques vraies par greffe .	39
CHAPITRE V. — Pleurésies paranéoplasiques à éosinophiles.	43
Observations	43
Examen critique	49
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	63

